



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 44 05 899 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁶:
A 61 K 31/565

②1 Akt nzeichen: P 44 05 899.3
②2 Anmeldetag: 18. 2. 94
④3 Offenlegungstag: 24. 8. 95

DE 44 05 899 A 1

⑦1 Anmelder:
Schering AG, 13353 Berlin, DE

⑦2 Erfinder:
Lipp, Ralph, Dr., 13357 Berlin, DE; Günther, Clemens, Dr., 13357 Berlin, DE; Riedl, Jutta, Dr., 10557 Berlin, DE; Täuber, Ulrich, Dr., 13359 Berlin, DE

⑤4 Mittel zur transdermalen Applikation enthaltend Desogestrel

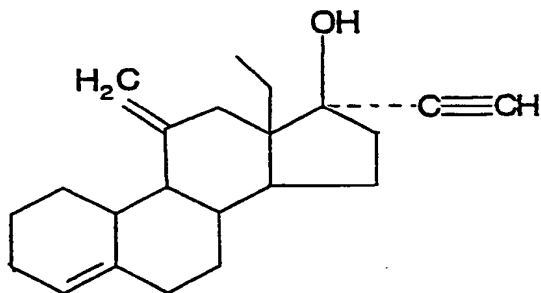
⑤7 Ein Mittel zur transdermalen Applikation wird beschrieben, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß es Desogestrel gegebenenfalls in Kombination mit einem oder zwei Östrogen(en) und einem oder zwei miteinander mischbaren Penetrationsverstärker in einem Matrixsystem aber ohne Zusatz von Kristallisationsinhibitoren enthält.

DE 44 05 899 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Mittel zur transdermalen Applikation, dadurch gekennzeichnet, daß es Desogestrel gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren Östrogen(en) und einem oder zwei miteinander mischbaren Penetrationsverstärker in einem Matrixsystem aber ohne Zusatz von Kristallisationsinhibitoren enthält.

Desogestrel (13-Ethyl-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregnen-4-en-20-yn-17 β -ol) ist eine Substanz der Formel



Es ist bekanntlich eine pharmakologisch wirksame Verbindung mit außergewöhnlich starker gestagener Wirksamkeit (J. of Steroid Biochem., 14, 1981, 175 ff und Europ. J. Clin. Pharmacol 15, 1979, 349 ff), welches in Kombination mit östrogen wirksamen Verbindungen zur Herstellung von oral zu applizierenden Mitteln konzeptionsverhindernder Wirkung (Marvelon®) verwendet wird.

Es wurde nun gefunden, daß Desogestrel gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren Östrogen(en) sehr gut zur Herstellung eines Mittels für die transdermale Applikation des Wirkstoffes oder Wirkstoffgemisches verwendet werden kann.

In Publikationen findet man bereits ganz allgemein gehaltene Hinweise auf desogestrelhaltige transdermale Systeme.

So ist in der WO 93/08795, die transdermale therapeutische Systeme betrifft, welche Kristallisationsinhibitoren enthalten, erwähnt, daß diese unter anderem auch Desogestrel enthalten könnten.

In der WO 93/02669, die transdermale therapeutische Systeme betrifft, welche einen polaren Penetrationsverstärker und einen in diesem unlöslichen Penetrationsverstärker enthalten, ist ebenfalls erwähnt, daß diese Desogestrel enthalten könnten.

In der zum Prioritätsdatum der vorliegenden Anmeldung noch nicht publizierten PCT/EP93/02224 schließlich, welche 3-Keto-Desogestrel-haltige transdermale Systeme betrifft, findet sich ein ganz allgemein gehaltener Hinweis, daß es möglich sei, Desogestrel transdermal zu applizieren, daß aber 3-Keto-Desogestrel wegen seiner höheren Wirkpotenz vorzuziehen sei. Hinweise auf Matrixsysteme, die Desogestrel enthalten, findet man in dieser Anmeldung nicht.

Transdermal zu applizierende Arzneimittel haben bekanntlich den Vorzug, daß sie über einen längeren Zeitraum hin eine gleichmäßigere Freisetzung des Wirkstoffes ermöglichen, als dies in der Regel bei anders — wie zum Beispiel peroral — zu applizierenden Mitteln möglich ist. Diese Eigenschaften lassen sich in einer Reihe von endokrinen Erkrankungen vorteilhaft ausnutzen. Für in Wasser schwer lösliche Steroidhormone, wie zum

Beispiel die Gestagene, ist es aber in der Regel recht problematisch, transdermale Systeme zu erstellen, die eine zur Therapie ausreichende Penetration des Wirkstoffes durch die Haut gewährleisten.

Es wurde nun gefunden, daß es mit Hilfe des erfindungsgemäßen Mittels überraschenderweise möglich ist, eine therapeutisch ausreichende sehr gleichmäßige Penetrationsgeschwindigkeit der Steroidhormone durch die Haut zu erzielen, während dies bei den bekannten Steroidhormone enthaltenden transdermal zu applizierenden Mitteln nur bedingt möglich ist. (EP-A 137278 und EP-A 275716), was den Einsatz von vergleichsweise großen Systemen notwendig macht.

Geeignete Östrogene für das erfindungsgemäße Mittel sind beispielsweise das Estradiol, das Estriol, das Ethinylestradiol, das Mestranol, das 14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien 3, 17 β diol (WO 88/01275), das 14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α ,17 β -triol (WO 91/08219) und deren Ester (EP-A 163596), wie das Estradioldipropionat, das Estradioldihexanoat und das Estradioldidecanoat. Die erfindungsgemäßen Kombinationspräparate enthalten neben Desogestrel vorzugsweise 1 bis 3 — insbesondere 1 bis 2 Östrogen(e).

Erfindungsgemäß ist das Mittel zur transdermalen Application ein transdermales therapeutisches System (TTS) und hier speziell in ein Matrixsystem einbetten. Geeignete Matrixsysteme sind solche, die man üblicherweise zur percutanen Applikation von Wirkstoffen anwendet (Yie W. Chien: "Transdermal Controlled Systemic Medications", Marcel Dekker, Inc., New York and Basel, 1987, Dr. Richard Baker: "Analysis of Transdermal Drug Delivery Patents 1934 to 1984" und "Analysis of Recent Transdermal Delivery Patents, 1984—1986 and Enhancers" Membrane Technology & Research 1030 Hamilton Court Menlo Park CA 94025 (415) 328-2228).

So kann man beispielsweise ein solches transdermales therapeutisches System verwenden, welches aus

a) einer undurchlässigen Deckschicht, ein bis drei an der Deckschicht haftenden, das Desogestrel gegebenenfalls das oder die Östrogen(e) und gewünschtenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthaltende, für diese Komponenten durchlässigen selbsthaftenden oder von einem gewünschtenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthaltenden Hauthaftkleber abgedecktem oder umgebenen Matrixschicht(en), einer abziehbaren Schutzschicht, oder

b) einer mit einem gewünschtenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthaltenden Haftkleber versehen Abdeckung, ein bis drei (jeweils) eine Haftkleberumrandung unbedeckt lassende, mittels einer Abdeckung an dem Haftkleber befestigten, das Desogestrel, gegebenenfalls das oder die Östrogen(e) und penetrationsverstärkende Mittel enthaltende Matrixschicht(en) und einer abziehbaren Schutzschicht, besteht.

Ein transdermales therapeutisches System gemäß Variante a) stellt ein einfaches Matrixsystem dar. Es kann beispielsweise von runder, ovaler oder rechteckiger Form sein und wie folgt hergestellt werden.

Eine Lösung oder Suspension von bis zu 25 Gewichtsprozent Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch, 0—40 Gewichtsprozent eines penetrationsverstärkenden Mittels, 30—70 Gewichtsprozent eines medizinisch üblichen

Klebers aufgefüllt mit einem geeigneten flüchtigen Lösungsmittels zu 100 Gewichtsprozent wird auf eine plane undurchlässige Deckschicht gestrichen. Nach dem Trocknen kann auf diese Schicht eine zweite und gewünschtenfalls später sogar eine dritte gegebenenfalls Wirkstoff, penetrationsverstärkende Mittel und Kleber enthaltende Schicht aufgetragen und getrocknet werden. Dann wird das Matrixsystem mit einer abziehbaren Schutzschicht versehen.

Verwendet man einen medizinisch üblichen Matrixbildner, der nach dem Trocknen des Systems nicht oder nicht ausreichend auf der Haut haftet, so kann man das System vor dem Aufbringen der abziehbaren Schutzschicht noch zusätzlich mit einem Hauthaftkleber abdecken oder umgeben.

Geeignete flüchtige Lösungsmittel sind beispielsweise niedere Alkohole, Ketone oder niedere Carbonsäureester wie Ethanol, Isopropanol, Aceton oder Ethylacetat, polare Ether, wie Tetrahydrofuran, niedere Kohlenwasserstoffe, wie Cyclohexan oder Benzin oder auch Halogenkohlenwasserstoffe, wie Dichlormethan, Trichlormethan, Trichlortrifluorethan und Trichlorfluormethan. Es bedarf keiner Erläuterung, daß auch Gemische dieser Lösungsmittel geeignet sind.

Geeignete penetrationsverstärkende Mittel sind beispielsweise ein- oder mehrwertige Alkohole, wie Ethanol, 1,2-Propandiol oder Benzylalkohol, gesättigte und ungesättigte Fettalkohole mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, wie Laurylalkohol oder Cetylalkohol, Kohlenwasserstoffe, wie Mineralöl, gesättigte und ungesättigte Fettsäuren mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, wie Stearinsäure oder Ölsäure, Fettsäureester mit bis zu 24 Kohlenstoffatomen oder Dicarbonsäurediester mit bis zu 24 Kohlenstoffatomen.

Fettsäureester, die sich für das erfindungsgemäße Mittel eignen, sind beispielsweise solche der Essigsäure, Capronsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Stearinsäure und Palmitinsäure, wie zum Beispiel die Methyl ester, Ethylester, Propylester, Isopropylester, Butylester, sec.-Butylester, Isobutylester, tert.-Butylester oder Monoglycerinsäureester dieser Säuren. Besonders bevorzugte Ester sind solche der Myristinsäure, oder Ölsäure wie deren Methyl ester und insbesondere deren Isopropylester. Geeignete Dicarbonsäurediester sind beispielsweise das Diisopropyladipat, Diisobutyladipat und Diisopropylsebacat.

Weitere penetrationsverstärkende Mittel sind Phosphatidderivate, wie das Lecitin, Terpene, Amide, Ketone, Harnstoff und seine Derivate oder Ether wie zum Beispiel Dimethylisobutylid und Diethylenglycolmonoethylether. Es bedarf keiner näheren Erläuterung, das auch Gemische dieser penetrationsverstärkenden Mittel zur Herstellung des erfindungsgemäßen Mittels geeignet sind.

Als medizinisch übliche Kleber eignen sich beispielsweise Silicone, Polyurethane, Blockpolymere, Styrol-Butadien-Kopolymere sowie natürliche oder synthetische Kautschuke, wie z. B. Polyisobutylene und insbesondere Polyacrylate. Als weitere Matrixbildner kommen Celluloseether, Polyvinylverbindungen oder Silikate in Betracht. Zur Erhöhung der Klebrigkeit können der erhaltenen Matrix die üblichen Additive, wie zum Beispiel klebrig machende Harze und Öle zugesetzt werden.

Als Schutzschicht eignen sich alle Folien, die man üblicherweise bei transdermalen therapeutischen Systemen anwendet. Solche Folien sind beispielsweise silikonisiert oder fluoropolymerbeschichtet.

Als Deckschicht kann man bei diesem System beispielsweise 10 bis 100 µm dicke Folien aus Polyethylen oder Polyester wahlweise pigmentiert oder metallisiert verwenden. Die hierauf aufgebrachte Arzneimittelschicht hat vorzugsweise eine Dicke von 20 bis 500 µm. Die Abgabe der Wirkstoffe erfolgt vorzugsweise über eine Fläche von 5 bis 100 cm².

Bei mehrschichtigen Matrixsystemen kann beispielsweise in die an der undurchlässigen Deckschicht aufgetragenen Matrix das Desogestrel und gegebenenfalls die Penetrationsverstärker eingebracht werden, während die darunter befindliche Schicht oder Schichten die Estrogene und gegebenenfalls ebenfalls Penetrationsverstärker enthält. Andererseits ist es aber auch möglich in einem solchen transdermalen System mehrere wirkstoffhaltige Matrixsysteme nebeneinander anzuordnen.

Ein transdermales therapeutisches Matrixsystem gemäß Variante b kann beispielsweise ebenfalls rund, oval oder rechteckig sein und wie folgt hergestellt werden.

Eine Abdeckung wird mit einem Hauthaftkleber beschichtet. Dann klebt man auf diese pro TTS ein bis drei ausgestanzte Areale einer mit einer undurchlässigen Abdeckung versehenen, das Desogestrel, gegebenenfalls das oder die Östrogen(e) und penetrationsverstärkende Mittel enthaltende Matrixschichten so auf, daß die Abdeckung einen ausreichenden Rand zur Befestigung auf der Haut und bei mehreren Arealen auch ausreichende Zwischenräume besitzt und versieht sie mit einer abziehbaren Schutzschicht. Die in diesen Matrixsystem verwendeten Materialien können die gleichen sein, wie in denjenigen der Variante a.

Bei der Herstellung von transdermalen therapeutischen Systemen mit zwei oder drei nebeneinander angeordneten wirkstoffhaltigen Matrixschichten oder Arzneimittelsreservoir ist es oft zweckmäßig in dem einen das Desogestrel und in dem anderen das oder die Östrogene einzubringen. In derartigen Fällen können die wirkstoffhaltigen Matrixsysteme oder Arzneimittelsreservoir nicht nur unterschiedliche Wirkstoffe sondern zusätzlich auch noch unterschiedliche penetrationsverstärkende Mittel enthalten.

Die Konzentration, in welcher der Wirkstoff- oder das Wirkstoffgemisch optimalerweise in dem Lösungsmittel gelöst oder suspendiert werden, beträgt für Desogestrel üblicherweise 0,01 bis 25 Gewichtsprozent. Bei den Östrogenen ist die Konzentration naturgemäß von der Art des verwendeten Wirkstoffs und der angestrebten Einzeldosis abhängig, sie muß im Einzelfall mittels der dem Fachmann geläufigen Vorversuche, wie zum Beispiel der Bestimmung der erreichbaren Plasmakonzentrationen an Wirkstoff nach dermalen Applikation, bei ausgewählten erfindungsgemäßen Mitteln ermittelt werden. Im allgemeinen werden auch hier Wirkstoffkonzentrationen von 0,01 bis 25 Gewichtsprozent Östrogen im erfindungsgemäßen Mittel ausreichend sein. Das Gewichtsverhältnis von Desogestrel zu dem oder den Östrogen(en) liegt bei den Kombinationspräparaten bei 5 : 1 bis 1 : 10.

Für die orale Kontrazeption beträgt die gestagene Tagesdosis 150 µg Desogestrel, welches während der Absorption nahezu vollständig in das pharmakologisch aktive 3-Ketodesogestrel umgewandelt wird. Die kontrazeptive Tagesdosis kann durch Einarbeitung von 3-keto-Desogestrel in ein subkutan Depot (Implanon®) (Contraception 47, 1993, 251—261), aufgrund einer relativ konstanten Freigaberate auf ca. 60 µg 3-Keto-desogestrel gesenkt werden. Um eine Tagesdosis von 60 µg Desogestrel auf transdermale Wege mit einem

TTS von 10 cm² Fläche bioverfügbar zu machen, wird ein transdermaler Fluß von ca. 250 µg/cm²/h benötigt.

Dieser transdermale Fluß wird mit dem erfindungsgemäßen Mittel weit übertroffen.

Bei den Matrixsystemen gemäß Variante a oder b muß man für einen ausreichenden Abstand der Areale Sorge tragen um eine Diffusion der Wirkstoffe in das jeweils andere Areal zu unterbinden.

Weitere Merkmale der erfindungsgemäßen transdermalen Systeme seien anhand der beigefügten, nicht maßstabgerechten Zeichnungen erläutert.

Fig. 1 zeigt einen Querschnitt durch ein einfaches rundes Matrixsystem gemäß Variante a ohne die abziehbare Schutzschicht. Es besteht aus der undurchlässigen Deckschicht 1 und der arzneimittelhaltigen Matrixschicht 2.

Fig. 2 zeigt einen Querschnitt durch ein Matrixsystem gemäß Variante b ohne die abziehbare Schutzschicht.

Fig. 3 zeigt einen Längsschnitt durch dieses System. Das System besteht aus der Abdeckung 3, die mit einer Haftkleberschicht 4 versehen ist. An dieser Haftkleberschicht sind mittels undurchlässiger Abdeckungen 5 und 7 zwei arzneimittelhaltige Matrixschichten 6 und 8 befestigt.

Die erfindungsgemäßen Desogestrel haltigen Mittel zur transdermalen Applikation können zur Behandlung der gleichen Erkrankungen angewendet werden, wie die vorbekannten, beispielsweise oral zu applizierenden Mittel die hochwirksame Gestagene enthalten. Darüberhinaus können die erfindungsgemäßen gegebenenfalls östrogenhaltigen Präparate auch zur Kontrazeption Anwendung finden. Besondere Vorteile haben die erfindungsgemäßen Mittel bei der Behandlung von Erkrankungen, die eine Langzeitbehandlung mit relativ hoher Dosierung der Wirkstoffe erfordern. Hier kann die Applikationsfrequenz wesentlich verringert werden und ein wesentlich gleichmäßiger Blutplasmaspiegel erzielt werden. Vorteilhaft ist ferner, daß gastrointestinale Nebenwirkungen nicht zu erwarten sind und bei östrogenhaltigen Kombinationspräparaten die erste Leberpassage umgangen wird und daß die Dosis an Östrogen vermindert werden kann.

Diese Vorteile lassen die östrogenfreie Monotherapie der vorliegenden Erfindung als besonders geeignet erscheinen um beispielsweise die Endometriose, gestagenabhängige Tumore, benigne Brusterkrankungen oder das prämenstruelle Syndrom zu behandeln.

Die transdermale Anwendung von Estrogenen in sequentieller oder kontinuierlicher Kombination mit Desogestrel bietet besondere Vorteile, beispielsweise zur Behandlung klimakterischer Beschwerden, zur Prävention der Osteoporose, zur Zyklusregulierung und zur Zyklusstabilisation.

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung. In ihnen wurden folgende Handelsprodukte verwendet:

Polyesterfolie von 0,074 mm Dicke (Skotchpak® 1009 des Herstellers 3M; Polypropylenfolie (Celgard® 2500) des Herstellers Celanese, Linerfolie Skotchpak® 1022 und 1360 vom Hersteller 3M; Transferkleber 9871 vom Hersteller 3M, Polyacrylester-Kleber vom Typ Sichel® J 6610-21 des Herstellers Henkel KG, Silikonklebstoff vom Typ X-7-2960 des Herstellers Dow Corning und Hydroxypropylcellulose des Typs Kluce® HXF des Herstellers Hercules, Polyisobutyl von Typ Oppanol® B 15 SF der Firma BASF AG.

Beispiel 1

In 62,4 g einer 50%igen Lösung von Silikonklebstoff in Benzin werden unter Rühren nacheinander

0,8 g Desogestrel

8,0 g 1,2 Propandiol

eingetragen. Nach Entgasen des Ansatzes wird die Mischung mittels einer Beschichtungsvorrichtung auf Polyesterfolie in der Weise aufgetragen, daß nach Entfernung des flüchtigen Lösemittels ein gleichmäßiger Film von 40 g/m² Feststoffauftrag entsteht. Anschließend wird mit einem fluorpolymerbeschichteten Polyester-Liner kaschiert. Das so erhaltene Laminat wird mittels einer Stanzvorrichtung in runde Einzelpflaster von 10 cm² Fläche geteilt und in Aluminiumfolie verpackt. Fig. 1 zeigt einen Querschnitt durch dieses Pflaster ohne Polyester-Liner. Das Pflaster haftet nach Abziehen der Liner-Folie auf der Haut.

Die Gehaltsbestimmung ergibt eine gleichmäßige Wirkstoffverteilung von 0,08 mg/cm² im Mittel.

Beispiel 2

In 170 g einer 50%igen Lösung von Polyacrylester-Klebstoff in Aceton/Benzin werden nacheinander

5,0 g Desogestrel und

10,0 g Isopropylmyristat

unter Rühren gelöst. Nach Entgasen des Ansatzes wird die Lösung mittels einer Beschichtungsvorrichtung auf Polyesterfolie in der Weise aufgetragen, daß nach Entfernung der flüchtigen Lösemittel ein gleichmäßiger Film von 100 g/m² Feststoffauftrag entsteht. Anschließend wird mit einer silikonisierten wirkstofffreien Liner-Folie kaschiert. Das so erhaltene Laminat wird mittels einer Stanzvorrichtung in Einzelpflaster von 10 cm² Fläche geteilt und in Aluminiumfolie verpackt. Das Pflaster haftet nach Abziehen der Liner-Folie auf der Haut.

Der Gehalt an Desogestrel beträgt im Mittel 0,5 mg/cm².

Beispiel 3

Zu 112 g einer 50%igen Lösung von Polyacrylester-Klebstoff in Aceton/Benzin werden nacheinander

3,5 g Estradiol

3,5 g Desogestrel und

7,0 g 1,2-Propandiol mit 10% 1-Dodecanol

unter Rühren gelöst bzw. suspendiert. Nach Entgasen des Ansatzes wird die Mischung mittels einer Beschichtungsvorrichtung auf Polyesterfolie in der Weise aufgetragen, daß nach Entfernung der flüchtigen Lösemittel ein gleichmäßiger Film von 70 g/m² Feststoffauftrag entsteht. Anschließend wird mit einer silikonisierten wirkstofffreien Liner-Folie kaschiert. Das so erhaltene Laminat wird mittels einer Stanzvorrichtung in Einzelpflaster von 10 cm² Fläche geteilt und in Aluminiumfolie verpackt. Das Pflaster haftet nach Abziehen der Liner-Folie auf der Haut.

Der Gehalt an Estradiol und Desogestrel liegt gleichermaßen bei je 0,35 mg/cm².

Beispiel 4

Analog Beispiel 1 werden zwei unterschiedliche segmentartige Matrixsysteme hergestellt, die in Fig. 2 und 3 dargestellte Formgebung haben. Das Matrixsystem I besteht aus der mit einer Polyesterfolie 7 versehenen Matrixschicht 8 folgender Zusammensetzung

1,0 mg Desogestrel
5,0 mg Isopropylmyristat und
44 mg Acrylatkleberfeststoff
und hat eine Fläche von 5 cm².

Das Matrixsystem II besteht aus der mit einer Polyesterfolie 5 versehenen Matrixschicht 6 folgender Zusammensetzung

2,0 mg 17 β -Estradiol
10,0 mg Isopropylmyristat und
88 mg Acrylatkleberfeststoffe
und hat eine Fläche von 10 cm². 10

Beide Matrixsysteme werden auf eine mit Haftkleber beschichtete Leinwand aufgeklebt, wie Fig. 3 zeigt. Nach Kaschieren und Ausstanzen entstehen so Pflaster der in Fig. 2 und 3 gezeigten Art. 15

Patentansprüche

1. Mittel zur transdermalen Applikation, **dadurch gekennzeichnet**, daß es Desogestrel gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren Östrogen(en) enthält und einen oder zwei miteinander mischbaren Penetrationsverstärker in einem Matrixsystem aber ohne Zusatz von Kristallisationsinhibitoren. 20

2. Mittel zur transdermalen Applikation gemäß Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Östrogen(e) Estradiol, Estriol, 17 α -Ethinylestradiol, Mestranol, 14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol, 14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α ,17 β -triol oder Ester dieser Verbindungen verwendet werden. 25

3. Mittel zur transdermalen Applikation gemäß Patentanspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das transdermale therapeutische System aus 30

a) einer undurchlässigen Deckschicht, ein bis drei an der Deckschicht haftenden, das Desogestrel, gegebenenfalls das oder die Östrogen(e) und gegebenenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthaltende, für diese Komponenten durchlässigen selbsthaftenden oder von einem gegebenenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthaltenden Haftkleber abgedecktem oder umgebenen Matrixschicht(en), einer abziehbaren Schutzschicht, 35

oder
b) einer mit einem gegebenenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthaltenden Haftkleber versehenen Abdeckung, ein bis drei (jeweils) eine Haftkleberumrandung unbedeckte lassende, mittels einer undurchlässigen Abdeckung an dem Haftkleber befestigten, das Desogestrel, gegebenenfalls das oder die Östrogen(e) und penetrationsverstärkende Mittel enthaltende Matrixschicht(en) und einer abziehbaren Schutzschicht, besteht. 40

4. Mittel zur transdermalen Applikation gemäß Patentanspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Matrixschicht ein Polyacrylat ist. 45

5. Verwendung von östrogenfreien Mitteln zur transdermalen Applikation gemäß Patentanspruch 1 bis 4 zur transdermalen Kontrazeption, zur Behandlung der Endometriose, zur Behandlung von gestagenabhängiger Tumoren und zur Behandlung des prämenstruellen Syndroms. 50

6. Verwendung von Mitteln zur transdermalen Applikation gemäß Patentanspruch 1 bis 7 gegebenenfalls in Kombination mit östrogenhaltigen Mitteln 55

zur Behandlung klimakterischer Beschwerden, zur Prävention der Osteoporose, zur Zyklusregulierung, zur Zyklusstabilisation und zur transdermalen Kontrazeption.

Hierzu 3 Seite(n) Zeichnungen

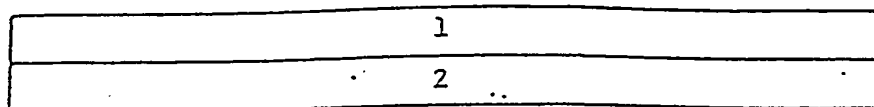


Fig. 1

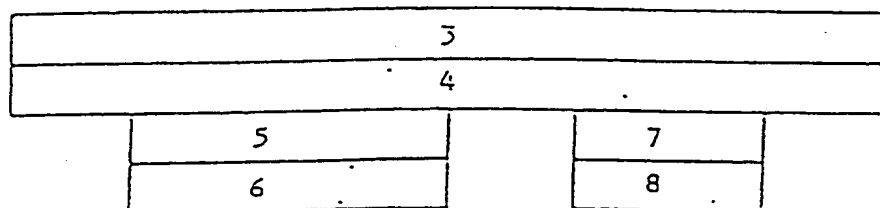


Fig. 2

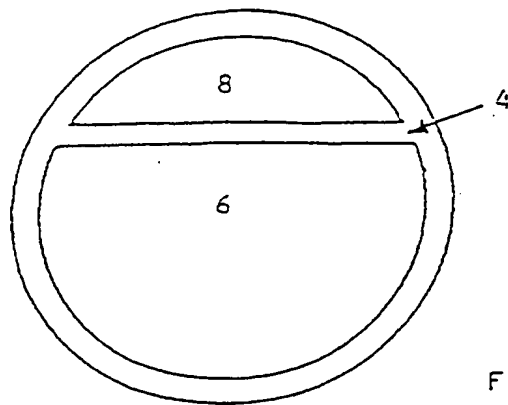


Fig. 5